

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 769 502

②① N° d'enregistrement national : 97 13011

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 7/48, A 61 K 35/78

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 14.10.97.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 16.04.99 Bulletin 99/15.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : SEDERMA SA SOCIETE ANONYME
— FR.

⑦② Inventeur(s) : LINTNER KARL.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ COMPOSITIONS A USAGE COSMETIQUE OU DERMOPHARMACEUTIQUE CONTENANT UN EXTRAIT
VEGETAL OBTENU A PARTIR DU TREFLE (TRIFOLIUM SP.).

⑤⑦ L'invention concerne des compositions à usage cos-
métique ou dermopharmaceutique qui contiennent, en
quantité suffisante, un extrait végétal obtenu à partir du trè-
fle (*Trifolium* sp.), choisi plus particulièrement parmi les va-
riétés *Trifolium subterraneum* L., *Trifolium repens* L.,
Trifolium pratense L. Grâce aux molécules d'origine végéta-
le ainsi obtenues, l'extrait est capable de mimer les effets de
certaines hormones stéroïdes.

Les compositions cosmétiques ou dermopharmaceuti-
ques contenant l'extrait végétal précédemment décrit fai-
sant l'objet de ce brevet, sont avantageusement utilisées
dans tous les états de post-ménopause où il est nécessaire
d'améliorer l'hydratation, le tonus cutané et d'obtenir un ef-
fet de lissage de la peau.

FR 2 769 502 - A1



BEST AVAILABLE COPY

La ménopause est une étape physiologique naturelle qui correspond, aux alentours de la cinquantaine, à une chute des sécrétions hormonales responsables de la fécondité (oestrogène et progestérone) et donc à une baisse importante de leurs concentrations tant sanguines que tissulaires.

- 5 Les très nombreuses conséquences négatives de ce phénomène sur l'organisme humain peuvent être améliorées par des traitements médicaux qui consistent à administrer, par voie générale, des hormones exogènes qui corrigent ce déséquilibre hormonal induit. Des approches cosmétiques et dermopharmaceutiques peuvent également améliorer le confort personnel et la beauté des femmes ménopausées. En effet, certaines conséquences
- 10 de la ménopause, visibles de manière évidente, concernent le vieillissement cutané comme, par exemple, le dessèchement de la peau, l'apparition ou l'aggravation de rides dues à une diminution du tonus cutané ainsi qu'à la diminution de l'épaisseur cutanée. L'invention faisant l'objet de ce présent brevet, réside dans la découverte qu'un extrait végétal obtenu à partir du trèfle (*Trifolium sp.*), choisi plus particulièrement parmi les
- 15 variétés *Trifolium subterraneum L.*, *Trifolium repens L.*, *Trifolium pratense L.*, quand il est correctement réalisé, est capable de corriger tous ces défauts qui perturbent la vie normale des femmes ménopausées. Le précédent extrait végétal de trèfle (*Trifolium subterraneum L.*, *Trifolium repens L.*, *Trifolium pratense L.*) est obtenu à partir de la plante entière ou, de préférence, à partir des parties aériennes fleuries et séchées, par
- 20 extraction éthanolique dans un rapport de 15 grammes de plantes pour 85 grammes de solvant. Après séchage, l'extrait sec est repris dans du butylène glycol. L'analyse par chromatographie en phase liquide réalisée sous haute pression (HPLC) de l'extrait végétal ainsi obtenu, révèle la présence de molécules de la famille des isoflavones telles que la génistéine, la daidzéine, la biochanine A, la pratenséine et le coumestérol.
- 25 La présente invention démontre que ces molécules, lorsqu'elles sont correctement extraites par l'homme de l'art comme décrit ci-dessus, sont de véritables phytoestrogènes, qui, lorsqu'elles sont appliquées par voie topique, sont capables de mimer localement les effets bénéfiques des oestrogènes, d'origine humaine ou animale ou de synthèse, administrés par voie systémique.
- 30 L'exemple d'obtention de l'extrait végétal obtenu à partir du trèfle (*Trifolium subterraneum L.*, *Trifolium repens L.*, *Trifolium pratense L.*) précédemment décrit faisant l'objet de ce présent brevet, n'est pas limitatif. Il est en effet possible de réaliser l'extrait de trèfle par d'autres procédés comme, par exemple, la simple décoction, la lixiviation,

l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin des techniques à contre courant, sans que cette liste soit limitative.

Par ailleurs, les solvants d'extraction cités ci-dessus ne sont pas limitatifs et peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.

Par souci de clarté dans ce document, parmi les différents effets bénéfiques qui ont été trouvés au cours du développement de l'extrait de trèfle (*Trifolium subterraneum* L., *Trifolium repens* L., *Trifolium pratense* L) précédemment décrit faisant l'objet de ce présent brevet, seulement trois exemples démontreront trois effets spécifiques et spécialement utiles dans les cas de post-ménopause, au moyen d'une expérience *in vitro* et deux études *in vivo* réalisées chez des volontaires.

Exemple 1

Durant 24 heures, des fibroblastes humains provenant de la même culture cellulaire, sont mis en présence de milieu de culture standard supplémenté, ou non pour les contrôles, avec l'extrait de trèfle précédemment décrit à une concentration soit de 0,3 %, soit de 1%. La stimulation de la synthèse de protéines est évaluée par colorimétrie (réaction dite du Biuret).

Pour standardiser les résultats, la quantité de protéines mesurée est exprimée pour 1000 cellules présentes dans le test. Par rapport aux expérimentations contrôles, en présence soit de 0,3 %, soit de 1 % d'extrait de trèfle, l'augmentation de la concentration de protéines est respectivement de $33,5 \pm 1,5$ % et $56,2 \pm 2,12$ %. Ainsi, cet essai *in vitro* démontre le potentiel stimulant au niveau cutané de l'extrait de trèfle précédemment décrit, effet directement lié à un raffermissement et à un épaississement des peaux trop fines.

Exemple 2

Cet exemple démontre l'effet hydratant cutané obtenu, *in vivo*, sur les jambes de 13 volontaires adultes de sexe féminin. Le pouvoir hydratant de l'extrait de trèfle précédemment décrit, incorporé à 5% dans un gel classiquement utilisé en cosmétique, a été comparé à celui d'un placebo (le même gel mais sans extrait de trèfle) et à une absence de traitement.

Ce test peut être brièvement décrit comme suit. Le niveau d'hydratation de la peau est mesuré par la capacité électrique cutanée au moyen d'un cornéomètre (Courage et

Khazaka, modèle CM 820), technique classiquement utilisée en cosmétologie. En effet, les propriétés électriques des couches superficielles de la peau sont fortement liées à sa teneur en eau.

Trois sites indépendants sont repérés à l'aide d'adhésifs et de marquages au stylo puis, après une période de 20 minutes de repos en position assise, les mesures correspondant au T0 sont réalisées en triplicate, sur chaque site. Chacun des deux gels étudiés (placebo et extrait de trèfle) est alors appliqué jusqu'à complète pénétration, sur un site indépendant, à raison de 20 µl par site. Le troisième site précédemment repéré ne reçoit aucun produit. Les volontaires restent au repos. Trois mesures par site sont effectuées toutes les heures, et cela, pendant 7 heures.

La température et l'hygrométrie de la pièce où le test est réalisé sont maintenues constantes tout au long du test.

Le tableau suivant montre les variations, en pourcentage par rapport à T0, des mesures réalisées pendant 7 heures. Les valeurs indiquées correspondent aux moyennes calculées à partir des 3 mesures réalisées.

	T 0	T +1H	T +2H	T +3H	T +4H	T +5H	T +6H	T +7H
Rien	0	-0,3	-2,0	+0,5	+0,5	+0,1	+0,9	-0,9
Placebo	0	+0,5	0,0	+2,8	+1,9	+4,0	+1,1	+0,2
Extrait	0	+25,8	+21,2	+25,3	+22,8	+25,7	+21,7	+22,0

Le gel contenant l'extrait de trèfle précédemment décrit démontre clairement un fort pouvoir hydratant puisque non seulement l'hydratation cutanée est augmentée de 22% à 25% par rapport au début de l'essai mais, de plus, elle est parfaitement constante et cela durant au moins les 7 heures que dure le test.

Dans les mêmes conditions, le gel placebo (sans l'extrait de trèfle), ne présente aucun effet hydratant, tout comme il est possible de le constater lorsque aucun produit n'est appliqué.

Exemple N°3

Cet exemple rapporte l'effet anti-rides obtenu, *in vivo*, sur un panel constitué de 13 volontaires adultes de sexe féminin. Le pouvoir antirides de l'extrait de précédemment décrit, incorporé à 5% dans une crème classiquement utilisée en cosmétique, est comparé à celui d'un placebo (la même crème mais sans extrait de trèfle). Les crèmes sont appliquées sur des sites précisément identifiés, situés sur le coin de l'oeil droit ou gauche, selon une répartition randomisée, deux fois par jour, pendant 28 jours.

Le paramètre pris en compte est le relief cutané, au niveau du contour de l'oeil (rides dites de la patte d'oie). Les quantifications des différentes variables du relief sont réalisées par analyse vidéo-informatique d'empreintes au silicone prises à la surface de la peau selon les protocoles décrits par Corcuff et al. (1985, *Int. J. Cosm. Sci.* 7:117-126) et Corcuff et al. (1995, in *Handbook of non-invasive methods and the skin*, Serup & Jemec eds., CRC Press:89-96). Le tableau ci-dessous indique la différence, en pourcentage, des valeurs moyennes obtenues entre T +28 jours et T0 pour les profondeurs moyennes de la ride principale (colonne A) ou pour l'ensemble des plis (colonne B), pour la densité des plis principaux (colonne C) ainsi que pour la mesure de la rugosité (colonne D). La présence d'une étoile à côté de la valeur indique une différence statistiquement significative entre les mesures à T+28 et à T0 (test t de Student, $p < 0,01$).

	A	B	C	D
Placebo	0,2	+ 0,5	- 1,1	+ 3,8
Extrait	- 18,2 *	- 21,1 *	- 36,9 *	- 19,9 *

La crème contenant l'extrait de trèfle précédemment décrit démontre clairement un puissant effet anti-rides puisque l'on observe une différence statistiquement significative entre le début et la fin de l'étude *in vivo* et ceci, sur l'ensemble des quatre paramètres classiquement utilisés dans cette indication.

Il est à noter que dans les mêmes conditions expérimentales, la même crème ne présente absolument aucun effet si l'extrait végétal obtenu à partir du trèfle précédemment décrit n'a pas été incorporé, ce qui démontre bien que c'est seulement à l'extrait précédemment décrit dans ce brevet que l'on peut attribuer l'effet bénéfique observé.

L'extrait végétal obtenu à partir du trèfle précédemment décrit peut être utilisé dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles, sans que cette liste soit limitative.

Il est possible d'incorporer l'extrait végétal obtenu à partir de trèfle (*Trifolium subterraneum* L., *Trifolium repens* L., *Trifolium pratense* L) précédemment décrit, dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

L'extrait végétal obtenu à partir de trèfle (*Trifolium subterraneum* L., *Trifolium repens* L., *Trifolium pratense* L) précédemment décrit peut être combiné dans les compositions

cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

- 5 L'extrait végétal obtenu à partir du trèfle précédemment décrit est utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche obtenue par les techniques classiques de précipitation, de séchage, d'évaporation, d'atomisation ou de lyophilisation

- Les concentrations de l'extrait végétal obtenu à partir de trèfle (*Trifolium subterraneum* L., *Trifolium repens* L., *Trifolium pratense* L) précédemment décrit peuvent varier entre 0,01% et 50% (p/p), préférentiellement entre 0.5 % et 5 % en poids, dans le produit fini.
- 10

REVENDECATIONS

1. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent un extrait de trèfle (*Trifolium sp.*).
2. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisées en ce que le trèfle utilisé peut être choisi plus particulièrement parmi les variétés *Trifolium subterraneum L.*, *Trifolium repens L.*, *Trifolium pratense L.*.
3. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 à 2, caractérisées en ce que l'extrait de trèfle est obtenu à partir de la plante entière ou, de préférence à partir de la partie aérienne fleurie et sèche.
- 4 Procédé d'obtention des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 1 à 3 caractérisées en ce que les solvants d'extraction utilisés sont choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.
5. Procédé d'obtention selon la revendication 4 caractérisé en ce que l'extrait de trèfle est obtenu par extraction éthanolique puis, qu'après séchage, l'extrait sec est repris dans du butylène glycol.
6. Procédé d'obtention des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisées en ce que l'extraction réalisée à partir de trèfle peut être remplacée par des techniques de macération ou par d'autres procédés comme, par exemple, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin des techniques à contre courant.
- 7 Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisées en ce que l'extrait de trèfle est utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche obtenue par les techniques classiques de précipitation, de séchage, d'évaporation, d'atomisation ou de lyophilisation.
8. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 7 caractérisées en ce que la concentration de l'extrait de trèfle est comprise entre 0,01% et 50% (p/p), préférentiellement entre 0.5 % et 5 % en poids, dans le produit fini.
9. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, 7 ou 8 caractérisées en ce que l'extrait de trèfle peut être utilisé dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie: émulsions H/E et

E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.

- 5 10. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 7 à 9 caractérisées en ce que l'extrait de trèfle est incorporé dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, ou absorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
- 10 11. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 7 à 10 caractérisées en ce que l'extrait de trèfle est combiné dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.
- 15 12. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 ou 7 à 11, dans les applications cosmétiques qui corrigent et/ou réparent au niveau cutané, les effets du vieillissement, des dérèglements hormonaux ou de la ménopause.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 555202
FR 9713011

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP 0 201 956 A (UNIV BAR ILAN) 20 novembre 1986 * page 2 * * page 4, ligne 1-13 * * page 4, ligne 33-35 * * page 5-6 * * page 12, ligne 22-26 * * exemple 11 * * revendications 1-23 * ---	1,3-9, 11,12
X	DATABASE WPI Week 9513 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 95-093751 XP002068461 (SANSEI SEIYAKU KK) * abrégé * & JP 07 017 847 A (SANSEI SEIYAKU KK) 20 janvier 1995 ---	1,2,9, 11,12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 096, no. 003, 29 mars 1996 & JP 07 309770 A (NARISU KESHOHIN KK), 28 novembre 1995, * abrégé *	1-3,9, 11,12
A	DR. A. SLIOSBERG: "Elsevier's Dictionary of Pharmaceutical Science and Techniques" 1980, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY, AMSTERDAM-OXFORD-NEW YORK XP002068466 * page 135, ligne 1944 * ---	1-3,9, 11,12
X	CH 660 455 A (ST IVES LAB INC) 30 avril 1987 * le document en entier * ---	1,2,9, 11,12
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
18 juin 1998		Sierra Gonzalez, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

EPO FORM 1503 03.92 (P04C13)

INSTITUT NATIONAL

de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 555202
FR 9713011

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	DR. A. SLIOSBERG: "Elsevier's Dictionary of Pharmaceutical Science and Techniques" 1980, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY, AMSTERDAM-OXFORD-NEW YORK XP002068467 * page 182, ligne 2609 * ---	1,2,9, 11,12
X	DATABASE WPI Week 9721 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 97-234295 XP002068462 "Cosmetic balsam composition for skin and hair care-containing acidic component, ethanol, solubilisation agent, glycerine, carbamide, medicinal herb extracts, castor oil, aminoacid(s) and vitamine(s)" * abrégé * & RU 2 067 444 A (BIOTERO RES PRODN ENTERP) 10 octobre 1996 ---	1,8,9, 11,12
X	DATABASE WPI Week 9108 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 91-054734 XP002068463 "Lipid peroxide prodn. inhibitor-contains plant extract consisting of flavonoid compounds." * abrégé * & JP 03 005 423 A (ICHIMARU FARCOSU KK) 11 janvier 1991 ---	1-7,9, 11,12
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 008, no. 071 (C-217), 3 avril 1984 & JP 58 225004 A (ICHIMARU FUARUKOSU KK), 27 décembre 1983, * abrégé * ---	1-7,9, 11,12
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
18 juin 1998		Sierra Gonzalez, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 1503 00.02 (P04C13)

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 555202
FR 9713011

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	<p>DATABASE WPI Week 8921 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-155044 XP002068464 "5-alpha reductase inhibitors-containing flavonoid compounds useful as hair tonics, for treating acne, etc" * abrégé * & JP 01 096 126 A (KAO CORP.) 14 avril 1989</p> <p>-----</p>	1-7,9, 11,12
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
18 juin 1998		Sierra Gonzalez, M
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1
EPO FORM 1503 03.92 (P04C13)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.